



BEVOLKINGS
ONDERZOEK
AANGEBOREN
AANDOENINGEN

Draaiboek

BEVOLKINGSONDERZOEK AANGEBOREN AANDOENINGEN - STOORNISSEN VAN HET AMINOZUURMETABOLISME

Versie 2 (02/01/2026)

AGENTSCHAP
ZORG &
GEZONDHEID



Vlaanderen
is zorg

Over dit draaiboek

Het draaiboek 'Stoornissen van het aminozuurmetabolisme' beschrijft specifiek het ziektebeeld, de diagnostiek, behandeling en de gehanteerde opsporingstest van een aantal aandoeningen die worden opgespoord binnen het bevolkingsonderzoek:

- Fenylketonurie (PKU) of hyperfenylalaninemie
- Maple Syrup Urine Disease (MSUD)
- Tyrosinemie type I (TYR1)
- Tyrosinemie type II (TYR2)
- Klassieke homocystinurie (CBS)
- Methylmalonacidemie (MMA)
- Propionacidemie (PA)
- Isovaleriaan acidemie (IVA)
- Glutaaracidemie type 1 (GA1)

Een beschrijving van de verschillende stappen van het volledige bevolkingsonderzoek, met inbegrip van specifieke principes en afspraken voor de betrokken actoren, wordt gegeven in het algemene draaiboek 'Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen' op de website www.aangeborenaandoeningen.be.

////////////////////////////////////

Inhoudsopgave

1	Korte beschrijving ziektebeeld en behandeling.....	4
1.1	Fenylketonurie (PKU) of hyperfenylalaninemie.....	4
1.2	Maple Syrup Urine Disease (MSUD).....	6
1.3	Tyrosinemie type I (TYR1).....	9
1.4	Tyrosinemie type II (TYR2).....	11
1.5	Klassieke homocystinurie (CBS).....	13
1.6	Methylmalonacidemie (MMA).....	16
1.7	Propionacidemie (PA).....	19
1.8	Isovaleriaan acidemie (IVA).....	21
1.9	Glutaaracidemie type 1 (GA1).....	23
2	Opsporingstest en controle-onderzoek na afwijkend resultaat.....	25
2.1	Fenylketonurie of hyperfenylalaninemie.....	25
2.2	Isovaleriaanacidemie, proprionacidemie, methylmalonacidemie, maple syrup urine disease, glutaaracidemie type 1, tyrosinemie type 1, tyrosinemie type 2 en klassieke homocystinurie.....	27
3	Feedback over diagnose en behandeling aan screeningscentrum	29
4	Versiegeschiedenis	30

////////////////////////////////////

Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

- kwantitatieve aminozurenanalyse op plasma of serum;
- elke pasgeborene met afwijkend resultaat voor fenylalanine moet bijkomend gescreend worden op een stoornis in het BH4 metabolisme (1-3% van de afwijkende screeningsresultaten). Dit onderzoek wordt ingepland in de verdere diagnostiek.

Behandeling en opvolging

Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten of CEMA's (referentiecentra). Vroegtijdige behandeling voorkomt het ontwikkelen van het beschreven klinisch beeld. Om irreversibele hersenbeschadiging te voorkomen, moet de dieetbehandeling voor de tweede levensweek ingesteld worden. De dieetbehandeling bestaat uit een restrictie van de natuurlijke eiwitten, aangevuld met aminozurenmengsels vrij van fenylalanine. De dieetbehandeling is levenslang.

In zeldzame gevallen (1-3%) wordt fenylketonurie veroorzaakt door een tekort aan tetrahydrobiopterine (BH4), een essentiële cofactor van het fenylalanine hydroxylase, op basis van verschillende gekende defecten in de synthese van deze cofactor. Deze patiënten ontwikkelen zeer snel neurologische afwijkingen bij relatief lage concentraties van fenylalanine in het bloed en onder dieetbehandeling. Deze patiënten dienen dringend behandeld te worden met precursoren van neurotransmitters (L-dopa en 5-hydroxytryptofaan). Orale toediening van de ontbrekende cofactor BH4 helpt bij deze groep van aandoeningen om de hyperfenylalaninemie beter te controleren, maar helpt niet voor het tekort aan neurotransmitters. Toediening van precursoren van neurotransmitters blijft dus noodzakelijk. Ook bij sommige patiënten met PKU door een defect in fenylalanine hydroxylase helpt orale toediening van BH4 om de stofwisselingsziekte te stabiliseren.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek naar deze aandoening

Gezien de preklinische – asymptomatische - periode in het ziekteverloop van PKU, wordt de diagnose op klinische symptomen en tekens altijd te laat gesteld. Er is geen alternatief voor de neonatale screening in het vroegtijdig opsporen van PKU. Het vroegtijdig instellen van de behandeling verlaagt zeer duidelijk het risico op neurologische gevolgen en vroegtijdig behandelde kinderen ontwikkelen in principe normaal, in tegenstelling tot het verloop bij klinische en dus laattijdige diagnose en behandeling. De kosten/baten analyse voor neonatale screening voor PKU pleit dan ook sterk voor screening.

De neonatale opsporing op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare methode die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Genetica

Fenylketonurie is een autosomaal recessief overerfbare ziekte (herhalingsrisico binnen het gezin van 1:4 voor elke zwangerschap).

////////////////////////////////////

Behandeling

Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten of CEMA's (referentiecentra), waar een multidisciplinaire aanpak aangeboden wordt met o.a. gespecialiseerde diëtisten.

Acute behandelning

Indien het metabolisme van een kind met MSUD ernstig onregelmatig is, is een acute behandeling op de intensieve zorgen afdeling van het ziekenhuis vaak noodzakelijk. Tegengaan van katabolisme door hoge concentratie glucose-infuus is uitzonderlijk belangrijk, daar de vertakte keten aminozuren, en vooral leucine, massaal worden vrijgesteld uit de lichaamseigen eiwitten tijdens katabolisme. Tegelijk is het belangrijk zo snel mogelijk een aminozuurmengsel zonder leucine toe te dienen en eventuele tekorten in individuele aminozuren snel te supplementeren, aangezien de concentratie leucine vooral daalt door het in te bouwen in eiwitten, wat enkel kan indien alle aminozuren voldoende beschikbaar zijn voor het metabolisme. Soms is dialyse noodzakelijk.

Beperking van de natuurlijke eiwitten in het dieet

Ongeacht welke vorm van MSUD de patiënt heeft, is het belangrijk dat zo weinig mogelijk van het aminozuur leucine aanwezig is in het dieet. Om dat te bereiken worden patiëntjes behandeld met een strikte beperking in natuurlijke eiwitten. Omdat de kinderen wel eiwitten nodig hebben voor een goede groei, krijgen zij de andere aminozuren apart toegediend in een aminozuurpreparaat dat eveneens voldoende vitamines en mineralen bevat.

////////////////////////////////////

1.3 Tyrosinémie type I (TYR1)

Voorkomen in onze populatie

De prevalentie van tyrosinemie type I wordt, op basis van de literatuur en de neonatale screening in de Franstalige gemeenschap, geschat op ongeveer 1/100.000 pasgeborenen.

Verloop van de ziekte

Tyrosinemie type I (Tyr I), ook hepatorenale tyrosinemie genoemd, wordt veroorzaakt door deficiëntie van fumarylacetoacetaat hydrolase (FAH), het laatste enzyme in de afbraak van het aminozuur tyrosine. Hierdoor accumuleert fumarylacetoacetaat, wat lokaal toxisch is in de lever. Bovendien wordt fumarylacetoacetaat deels omgezet naar succinylaceton, dat in het bloed terechtkomt en toxische effecten heeft in het hele lichaam, onder andere door blokkeren van het porfyrimetabolisme.

De ziekte wordt gekenmerkt door progressieve aantasting van de lever en een tubulopathie ter hoogte van de nieren.

De aantasting van de lever uit zich bij de acute vorm voor de leeftijd van 2 maanden met leverfalen, levercirrose en tubulopathie, en leidt zonder behandeling tot overlijden in de eerste levensmaanden. Bij de subacute vorm beginnen dezelfde problemen iets later, voor de leeftijd van 6 maanden. De chronische vorm veroorzaakt progressieve symptomen na de leeftijd van 6 maanden.

Behalve levercirrose, tubulopathie en groeiachterstand treden er ook aanvallen op van porfyrie die gepaard gaan met belangrijke verstoring van het autonoom zenuwstelsel, neuropathie en aantasting van het centraal zenuwstelsel (verwardheid, hallucinaties, epilepsie). Alle vormen van tyrosinemie type I gaan bovendien gepaard met een verhoogd risico op leverkanker (vooral hepatocellulair carcinoom, in mindere mate hepatoblastoom).

Opsporing en diagnostiek

De screening gebeurt door het bepalen van tyrosine op het gedroogd bloedstaal via Tandem Massa Spectrometrie. In geval van een verhoogde waarde wordt een second tier test gedaan voor succinylaceton.

Na een afwijkend screeningsresultaat wordt de diagnose gesteld door analyse van de aminozuren in plasma en onderzoek van de organische zuren in de urine. Genetische bevestiging gebeurt door analyse van het FAH gen.

Behandeling

Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten of CEMA's (referentiecentra), waar een multidisciplinaire aanpak aangeboden wordt met o.a. gespecialiseerde diëtisten.

////////////////////////////////////

Doordat nitisinone de afbraak van tyrosine remt, verhogen echter ook de bloedspiegels van tyrosine. Aangezien dit ook nadelige effecten heeft, is een dieet met specifieke beperking van tyrosine en phenylalanine noodzakelijk.

Door de diagnose van Tyr I te stellen en vervolgens de behandeling te starten binnen twee weken na de geboorte, wordt de prognose duidelijk beter. Zonder neonatale screening wordt de diagnose pas gesteld bij acuut leverfalen of ingestelde levercirrose, wat deze kinderen blootstelt aan een belangrijk risico op mortaliteit (12%), leverkanker en nood aan levertransplantatie. Deze risico's worden herleid tot vrijwel 0% dankzij neonatale screening.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Tyrosinemie type I is een autosomaal recessief overerfbare aandoening (herhalingsrisico van 1:4 binnen het gezin bij elke zwangerschap).

10/30

1.4 Tyrosinémie type II (TYR2)

Voorkomen in onze populatie

De prevalentie van tyrosinemie type II wordt geschat op minder dan 1/200.000 pasgeborenen per jaar.

Verloop van de ziekte

Tyrosinemie type II wordt veroorzaakt door een defect van het enzym tyrosine aminotransferase, de eerste stap in de afbraak van het aminozuur tyrosine. Dit veroorzaakt erg hoge waarden van tyrosine in de weefsels en de lichaamsvloten. Hierdoor ontstaan er tyrosinekristallen in het hoornvlies (cornea), wat aanleiding geeft tot pijnlijke dendriforme ulceraties van de cornea. Dit gaat gepaard met fotofobie en kan, meestal tijdelijk maar soms permanent, de visus aantasten.

Verder ontstaan er in de huid, vooral op handpalmen en voetzolen pijnlijke zones van hyperkeratose, soms in die mate dat patiënten niet meer stappen en rolstoelgebonden zijn.

Intellectuele handicap is aanwezig bij ongeveer de helft van de patiënten die een diagnose krijgen op basis van klinische presentatie. ADHD komt ook vaker voor.

Opsporing en diagnostiek

De opsporing gebeurt door bepaling van de verhouding (fenylalanine+Tyrosine) /((Iso-)Leucine+Valine) gecombineerd met de verhouding Tyrosine/fenylalanine. De metabolieten voor deze ratio worden bepaald door middel van tandem Massa Spectrometrie op een gedroogd bloedstaal.

De diagnose wordt gesteld door kwantitatieve chromatografie van de aminozuren op plasma, onderzoek van de organische zuren in de urine door GCMS, en mutatie-analyse van het tyrosine aminotransferase gen. Na de diagnostische fase worden geen vals-positieve gevallen gedetecteerd.

Behandeling

Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten of CEMA's (referentiecentra), waar een multidisciplinaire aanpak aangeboden wordt met o.a. gespecialiseerde diëtisten.

De behandeling bestaat uit een dieet arm aan tyrosine en phenylalanine, vergelijkbaar met het dieet bij tyrosinemie type I (maar zonder behandeling met nitisinone). Onder deze behandeling verdwijnen ook de letsels van de cornea en de huidafwijkingen. Vroege behandeling (onder de leeftijd van 3 maand) voorkomt de cognitieve problemen die de ziekte veroorzaakt.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek naar deze aandoening

Zonder neonatale screening laat klinische diagnose vaak jaren op zich wachten, waardoor de kinderen (en ook volwassenen) jarenlang hoger vernoemde pijnlijke problemen hebben en bovendien risico lopen op het ontwikkelen van een intellectuele handicap. Vroegtijdige diagnose door neonatale screening en behandeling voorkomt alle gevolgen van de ziekte.

////////////////////////////////////

1.5 Klassieke homocystinurie (CBS)

Voorkomen in onze populatie

De klassieke homocystinurie, op basis van de biochemische afwijking cystathionine-beta-synthase deficiëntie, opsporen is het doel van de voorgestelde opsporing van aangeboren aandoeningen. De prevalentie is laag in West-Europa, met uitzondering van Ierland, en wordt aangegeven als 1:200.000.

Verloop van de ziekte

Het natuurlijk verloop en de kliniek van de klassieke homocystinurie of cystathionine-beta- synthase deficiëntie (CBS) is goed gekend:

De pasgeborene met homocystinurie lijkt normaal bij de geboorte. De klinische tekens treden progressief na de geboorte op: de ogen, het skelet en bindweefsel, het centraal zenuwstelsel en de bloedvaten zijn in het ziekteproces betrokken.

De ogen:

Een lensluxatie is vaak het eerste klinische teken dat opgemerkt wordt, alhoewel het pas na de kleuterleeftijd optreedt. Vaak krijgt een patiënt met homocystinurie een diagnose via de oogarts. Een ernstige bijziendheid of myopie leidt met de lensluxatie tot ernstige visusstoornissen. De lensluxatie geeft aanleiding tot ernstige complicaties waaronder glaucoom.

Het skelet en bindweefsel:

Skeletafwijkingen kunnen reeds vroegtijdig opgemerkt worden: verdikkingen van de metafysen thv de knieën met genua valga of X-benen tot gevolg, thoraxmisvormingen, lange, smalle lange beenderen (dolichostenomelie) en lange vingers (arachnodactylie) zijn typisch na de puberteit. Op jonge leeftijd moeten de afwijkingen onderscheiden worden van rachitis door vitamine D deficiëntie. Op latere leeftijd gelijken deze patiënten op het Marfan syndroom (een collagenose of bindweefselziekte). Het bot is broos door een veralgemeende osteoporose. Het is niet uitzonderlijk dat deze patiënten behandeld worden voor skeletproblemen zonder dat de onderliggende stofwisselingsziekte gediagnosticeerd is.

Centraal zenuwstelsel:

Ontwikkelingsachterstand en intellectuele handicap (60%) worden bepaald door het onderliggende defect: vitamine B6 responsieve vormen hebben een betere uitkomst dan de non-responsieve vormen. Epilepsie, gedragsstoornissen en focale uitvalsverschijnselen (bijvoorbeeld een verlamming of gevoelsverlies in een lidmaat) ten gevolge van beroertes zijn frequente neurologische complicaties.

Bloedvaten:

Trombo-embolische complicaties kunnen optreden in alle bloedvaten van het lichaam (aders en slagaders) en dit op elke leeftijd. Veneuze trombose en longembolieën komen frequent voor. Een trombose van de arteria carotis of de nieraartrien zijn de meest voorkomende oorzaken van vroegtijdig overlijden. Een ernstig risico lopen deze patiënten tijdens een anesthesie (!) indien niet de nodige maatregelen getroffen worden: hyperhydratie en specifieke behandeling (zie onder).

De klinische variabiliteit is groot en vitamine B6 responsieve patiënten hebben doorgaans een betere prognose. Het is echter duidelijk dat een vroege diagnose voor alle patiënten een verbetering van de morbiditeit (skeletafwijkingen; oogafwijkingen) en mortaliteit (trombo-embolische verwickelingen) geeft.

////////////////////////////////////

Argumenten voor bevolkingsonderzoek naar deze aandoening

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening.

Klassieke homocystinurie is een autosomaal recessief overerfbare aandoening (herhalingsrisico van 1:4 binnen het gezin bij elke zwangerschap).

15/30

De klinische presentatie van MMA is zeer variabel. Er zijn patiënten met deze ziekte met slechts milde klinische symptomen. Sommigen zijn langdurig asymptomatisch, maar zij blijven echter vatbaar voor chronische complicaties, nierfalen bijvoorbeeld, en voor acute metabole crisissen.

Neonatale screening gebeurt door acylcarnitine-analyse met behulp van tandem Massa Spectrometrie op gedroogd bloed met een verhoging van propionylcarnitine (C3) en van de verhouding C3/C2. Bij verhoging van beide markers wordt er een second tier testing uitgevoerd waarbij methylmalonzuur, methylcitroenzuur en homocysteïne worden gemeten in het bloedspotje.

Behandeling en opvolging

Bij een acute episode dienen er intraveneus glucose en vocht te worden toegediend, samen met medicatie die de schadelijke bestanddelen helpt verwijderen uit het lichaam en de zuurtegraad helpt normaliseren.

Het doel van het eiwitbeperkte dieet is om vorming van toxische metabolieten te beperken en daarmee neurologische en orgaanschade te voorkomen. Patiënten met MMA krijgen een dieet met sterke beperking van de essentiële aminozuren isoleucine, valine, threonine en methionine.

Een test van respons op parenteraal vitamine B12 (hydroxycobalamine) wordt aanbevolen bij kinderen met MMA. De kans op cobalamineresponsiviteit is afhankelijk van de enzymafwijking.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

Onbehandeld leidt MMA tot een ernstige acidose met coma en overlijden als mogelijk gevolg. Indien de crisis overleefd wordt, treden frequent motorische en mentale ontwikkelingsstoornissen op. De eerste symptomen worden pas enkele dagen tot weken na de geboorte gezien. MMA is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

17/30

Genetica

////////////////////////////////////

Opsporing en diagnostiek

Neonatale screening gebeurt door acylcarnitine analyse met behulp van tandem Massa Spectrometrie op gedroogd bloed met een verhoging van propionylcarnitine (C3) en de verhouding C3/C2. Bij verhoging van beide markers wordt er een second tier testing uitgevoerd, waarbij methylmalonzuur, methylcitroenzuur en homocysteïne worden gemeten in een bloedspot.

Verdere diagnostiek gebeurt door analyse van een organische zuren in de urine. Veelal wordt de diagnose aangevuld met genetische bevestiging.

Behandeling en opvolging

Verdere diagnostiek, behandeling en opvolging van opgespoorde patiëntjes dient te gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten of CEMA's (referentiecentra).

Bij een acute episode dienen er intraveneus glucose en vocht te worden toegediend, samen met medicatie die de schadelijke bestanddelen helpt verwijderen uit het lichaam en de zuurtegraad helpt normaliseren.

De chronische behandeling bestaat meestal uit een beperking van de natuurlijke eiwitten in het dieet.

Het doel van het eiwitbeperkte dieet is om vorming van toxische metabolieten te beperken en daarmee neurologische en orgaanschade te voorkomen. Patiënten met PA krijgen een dieet met sterke beperking van de essentiële aminozuren isoleucine, valine, threonine en methionine.

Daarnaast worden ook supplementen, onder andere L-carnitine, gegeven.

Perioden van vasten moeten vermeden worden en instructies naar beleid bij ziekte zijn essentieel.

Indien de behandeling acute metabole episodes kan vermijden, hebben patiënten met PA een goede prognose. Het effect van de behandeling en daaraan gebonden uitkomst zijn echter zeer variabel.

Levertransplantatie kan een rol spelen in de behandeling van PA. Alle getransplanteerde patiënten laten een vermindering zien van het aantal metabole ontregelingen, verbetering of voorkoming van cardiomyopathie en toename van de toegestane hoeveelheid natuurlijk eiwit.

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

Onbehandeld leidt PA tot ernstige acidose met coma en overlijden als mogelijk gevolg. Indien de crisis overleefd wordt, worden nadien motorische en mentale ontwikkelingsstoornissen gezien. Het optreden van de eerste symptomen gebeurt pas enkele dagen tot weken na de geboorte. PA is een voldoende belangrijk gezondheidsprobleem.

De neonatale screening op gedroogde bloedspots met behulp van tandem MS is een betrouwbare, praktisch haalbare en betaalbare test, die tevens als aanvaardbaar voor de ouders ervaren wordt. Er zijn bijkomende testen beschikbaar voor het stellen van de definitieve diagnose van de aandoening. Een vroegtijdige behandeling vermijdt vroegtijdig overlijden. Ook met therapie is neurologische schade echter niet volledig te vermijden.

Genetica

PA is een autosomaal recessieve overerfbare aandoening (herhalingsrisico van 1:4 binnen het gezin voor elke zwangerschap).

////////////////////////////////////

1.9 Glutaaracidemie type 1 (GA1)

Voorkomen in onze populatie

De prevalentie van glutaaracidemie type 1 is 0,02:10.000 pasgeborenen of ongeveer 1 opgespoorde patiënt/8 jaar in Vlaanderen.

Verloop van de ziekte

Glutaaracidemie type 1 wordt veroorzaakt door een defecte werking van het enzym glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH), nodig voor het metabolisme van de aminozuren lysine, hydroxylysine en tryptofaan.

Glutaarzuur en 3-hydroxyglutaarzuur zijn neurotoxische metabolieten, die accumuleren in de weefsels en lichaamsvloeistoffen van de patiënten met deze stofwisselingsziekte. Vooral de hersenen (striatum) zijn kwetsbaar voor deze toxische metabolieten, maar ook de nieren kunnen op lange termijn aangetast worden.

Het eerste teken is meestal het optreden van macrocefalie. Verder ontwikkelt het kind zich normaal tot het ogenblik dat een acute crisis ontstaat, uitgelokt door een katabole toestand (stress) ter gelegenheid van een infectie, vaccinatie, koorts, uitdroging en/of braken. Een minderheid van de patiënten heeft vanaf de geboorte een beeld van progressieve dystonie zonder duidelijke encefalopathische crisis. Neuroradiologisch zijn er reeds vroegtijdig afwijkingen te vinden op een MRI van de hersenen, namelijk frontale en/of temporale atrofie of hypoplasie, vergrote ventrikels en vertraagde myelinisatie.

Een vroegtijdige behandeling kan een encefalopathische crisis vermijden, waardoor een goede motorische en mentale ontwikkeling mogelijk is. Een acute encefalopathische crisis leidt tot striatale degeneratie met irreversibele necrose van de basale ganglia. Dit leidt tot blijvende dystonie, die meestal uitgesproken is. De meeste patiënten zijn rolstoelgebonden. Aantasting van de coördinatie van de mond- en gelaatsspieren geeft aanleiding tot voedings- en slikstoornissen en ernstige spraakstoornissen.

Opsporing en diagnostiek

Neonatale opsporing voor GA1 gebeurt aan de hand van een kwantitatieve bepaling van glutarylcarnitine (C5-DC) met tandem MS op gedroogd bloed.

Vals-positieven kunnen optreden als gevolg van ernstige ondervoeding, nierinsufficiëntie of intestinale problemen, namelijk bij een ernstige intestinale obstructie.

Vals-negatieven zijn mogelijk doordat een deel van de patiënten met GA1 slechts inconsistente en lichte verhogingen hebben van glutazaarzuur in bloed en urine (low excretors).

Verdere diagnostiek gebeurt door analyse van organische zuren (GC-MS) in urine en confirmatie van afwijkingen in het GCDH gen.

////////////////////////////////////

2.1 Fenylketonurie of hyperfenylalaninemie

De beperkingen van deze techniek bevinden zich voornamelijk op het niveau van de kwaliteit van de bloedafname. Te weinig of gecontamineerde stalen kunnen leiden tot vals-positieve of vals-negatieve resultaten.

Controle-onderzoek na afwijkend resultaat

- Bij een resultaat tussen $> 2,5 \text{ mg/dl}$ ($150 \text{ } \mu\text{mol/l}$) en $< 6 \text{ mg/dl}$ ($360 \text{ } \mu\text{mol/l}$) wordt een controle bloedkaartje via de post aangevraagd.
- Een resultaat tussen 6 mg/dl ($360 \text{ } \mu\text{mol/l}$) en 8 mg/dl ($480 \text{ } \mu\text{mol/l}$) wordt telefonisch meegedeeld aan de behandelende arts. Een controle bloedkaartje wordt dringend gevraagd. Er wordt ook een kwantitatieve aminozurenanalyse op plasma uitgevoerd.
- Een resultaat boven 8 mg/dl ($480 \text{ } \mu\text{mol/l}$) wordt telefonisch meegedeeld aan de behandelende arts met de boodschap dat het kindje dringend verwezen moet worden naar een gespecialiseerd centrum.

Screeningsresultaat	Interpretatie	Actie
> 2,5 - < 6 mg/dl > 150 - < 360 μmol/l	Afwijkend	Controle-bloedkaartje
> 6 - < 8 mg/dl > 360 - < 480 μmol/l	Afwijkend	Dringende controle op bloedkaartje en kwantitatieve aminozurenanalyse op plasma
> 8 mg/dl > 480 μmol/l	Sterk afwijkend	Verwijzing voor verdere diagnostiek en therapie

De diagnostiek en behandeling van PKU gebeuren in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten of CEMA's (referentiecentra).

////////////////////////////////////

2.2 Isovaleriaanacidemie, proprionacidemie, methylmalonacidemie, maple syrup urine disease, glutaaracidemie type 1, tyrosinemie type 1, tyrosinemie type 2 en klassieke homocystinurie

Methode

De methode hierbij gebruikt is dezelfde als die beschreven bij de tandem massaspectrometrische opsporing van PKU via de kwantificatie van fenylalanine en tyrosine (zie punt 2.1).

Voor elke aandoening worden 1 of meerdere componenten, welke specifiek afwijkend zijn bij de aandoening, in het bloed opgespoord en gekwantificeerd. De keuze van deze componenten zijn conform de internationale richtlijnen.

Aandoening	Merker(s)
IVA	C5 (isovalerylcarnitine)-carnitine, C5/C2
PA	C3 (propionylcarnitine)-carnitine, C3/C2 en second tier MMA/MCA/HCY
MMA	C3-carnitine, C3/C2 en second tier MMA/MCA/HCY
MSUD	totaal leucine; valine
GAI	C5DC-carnitine (glutaryl-carnitine)
TYR1	Tyr en second tier succinylaceton
TYR2	Tyr, Tyr/Phe , (Tyr+Phe)/Leu
CBS	Met/Phe en second tier MMA/MCA/HCY

MMA/MCA/HCY: methylmalonzuur, methylcitroenzuur en homocysteïne

De afkapgrenzen zijn afhankelijk van de staalvoorbehandeling, het toestel en de toestelinstellingen. De accuraatheid van de afkapgrenzen wordt geëvalueerd door deelname aan de externe kwaliteitsevaluatie van het Center for disease control and prevention (CDC) in de Verenigde Staten, eventueel NEQAS en het ERNDIM.

Controle-onderzoek na afwijkend resultaat

Tandem MS resultaten boven de afkapgrens, zoals opgesteld door elk screeningslabo, worden als afwijkend beschouwd. Op basis van de graad van afwijking en de mogelijke aanwezigheid van een patroon wordt de waarschijnlijkheid van een onderliggende metabole aandoening aan de basis van de biochemische afwijking beoordeeld. Indien de afwijking ernstiger is, is de aandoening waarschijnlijker en dient gestart te worden met verdere diagnostiek. Indien de afwijking mild is, kan de procedure volstaan met het vragen van een nieuw bloedkaartje.

Afwijkende resultaten van de acylcarnitines en/of aminozuren via tandem MS opgespoord, worden doorgegeven met de vraag voor een controlestaal van het bloedkaartje, al dan niet aangevuld met de vraag aan de behandelende arts voor het afnemen van een urinestaal (vb. organische

////////////////////////////////////

De diagnostiek en behandeling van deze stofwisselingsziekten gebeurt in één van de Gespecialiseerde Centra voor zeldzame monogenische erfelijke metabole ziekten of CEMA's (referentiecentra).

28/30

4 Versiegeschiedenis

Versie nummer	Beschrijving van wijzigingen
V 1.0	Document beheerd door Vlaams Centrum voor opsporing van aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen (VCO-AAP); Dr. Luc Régál en Dr. Apr. Biol. Matthias Cuyckx.
V 2.0	Aanpassingen aan document door Vlaams Centrum voor Aangeboren Aandoeningen (VCNS): • Algemene aanpassingen i.k.v. overnemen van de activiteit, eerder uitgevoerd door CBAA en VCBMA, door het Vlaams Centrum voor Neonatale screening

////////////////////////////////////